Untersuchungen über den Einfluß einer Dysproteinaemie auf Insulin- und Adrenalineffekte

---

von

Uta Fleischmann

aus Roth/Nbg.

1967

Aus der MEDIZINISCHEN KLINIK der
FRIEDRICH - ALEXANDER - UNIVERSITÄT
ERLANGEN - NÜRNBERG
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Untersuchungen über den Einfluß einer Dysproteinaemie auf Insulin - und Adrenalineffekte.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Uta Fleischmann
Roth/Nbg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr.med. K.G.Ober
Referent: Professor Dr.med. N.Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 17.März 1967

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung.....	1 - 3
Methodik.....	4
Ergebnisse.....	5 - 7
Diskussion.....	8 - 10
Zusammenfassung.....	11
Abbildungen.....	12 - 14
Tabellen.....	15 - 20
Literaturverzeichnis.....	21 - 28

Einleitung:

Die moderne Diabetesforschung hat während der letzten Jahre zu völlig neuen Gesichtspunkten bezüglich der Pathogenese und insbesondere der an dieser Stoffwechselkrankheit beteiligten Faktoren geführt (8,11,13,14,15,16, 17,18,20,21,22,27,28,29,30,31,32,33,36,37,42-46,47,48,49, 50,52,54,58,59,60,61,65,69,70,71,72,73,74,75,78,80). Die ältere Auffassung,daß ein Insulinmangel allein für den Diabetes mellitus und seine Folgezustände verantwortlich gemacht werden kann,ist damit überholt. So konnten zahlreiche Autoren auf Grund umfangreicher Untersuchungen nachweisen,daß die Insulinreserven insbesondere des sogenannten Altersdiabetes nicht nur normal,sondern sogar relativ häufig vermehrt sein können (3,18,56,57). Ferner wurde verschiedentlich auf eine Reihe von Insulinhemmfaktoren hingewiesen,die z.T. elektrophoretisch in der Albumin-aber auch in verschiedenen Globulinfraktionen enthalten sind(18,23,25,35,57). Hierzu gehören z.B. die mit der γ Globulinfraktion wandernden Insulinantikörper, die allerdings prozentual nur eine untergeordnete Rolle spielen und fast ausschließlich beim insulinresistenten Diabetes vorkommen (36b). Das α_2 Makroglobulin bindet nach den Untersuchungen von ZAHND und SCHEIDEGGER (81) einen erheblichen Teil von mobilisiertem Insulin,sodaß diese Autoren die α_2 Globuline als wesentliche Faktoren für die "normale" Insulinbindung halten. Nach PFEIFFER (56,57) sollen sogar Spaltprodukte des Insulin die Aktivität dieses Inselhormones hemmen. Weitere Fortschritte bezüglich der Erforschung derartiger pathogenetischer Diabetesprobleme finden sich ferner in den Untersuchungen von LEVINE (39-41) und anderen (55,84),die zeigen konnten, daß die Permeabilität der Muskelzellen durch Insulin spezi-

fisch verändert werden kann,wobei Glukose und andere Hexosen,aber auch Aminozucker und ähnliche Verbindungen mit Hilfe des Insulin vermehrt die Zellwand passieren (39,40).
Adrenalin,Prolaktin und Wachstumhormon hemmen andererseits die Glykogensynthese in den Zellen und fördern die Lipolyse (1,61,62,80). Schließlich gewannen während der letzten Jahre Untersuchungsergebnisse über die Korrelationen zwischen der Zucker-und Fettsäureregulation mehr und mehr an Bedeutung (30,56,57). Insbesonere gelang der Nachweis,daß Insulin einen besonderen Effekt im Fettgewebe mit Steigerung des Ruhepotentials besitzt (9). Nach ANTONIADES (2-6) enthält diese Gewebsart ferner ein die Insulineiweißbindung spaltendes Prinzip,wodurch im Gegensatz zum Muskelgewebe auch eiweißgebundenes Insulin wirksam werden kann. Ein ähnlicher Faktor muß im übrigen auch in der Leber vorhanden sein,da die Regulierung des Gleichgewichtes gebundenes/freiem Insulin in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel in der Leber stattfinden kann (3,51).

Die zahlreichen in den verschiedenen Eiweißkörpern enthaltenen Komponenten,welche die Insulinaktivität beeinflussen,haben uns dazu bewogen,die Ansprechbarkeit des Blutzuckers auf Insulin und Adrenalin bei Norm- und Dysproteinaemikern vergleichend zu prüfen.
Bereits in früheren Untersuchungen konnte schließlich gezeigt werden,daß Glukagon nicht ausschließlich direkte Effekte im Zuckerstoffwechsel besitzt,sondern daß es auch über eine Aktivierung des sympatiko-adrenalen Systems zu wirken scheint (68,83). Andererseits wurde relativ bald nach Entdeckung des Insulin auch ein Insulin-Adrenalinantagonismus postuliert und der phasenweise ablaufende Effekt des Insulin auf den Glukosespiegel im Blut im wesentlichen auf gegenregulatorische Adrenalineffekte zu-

rückgeführt. Es lag daher nahe,mit Hilfe empfindlicher dünnschichtchromatographischer Verfahren den Einfluß von Insulin und Adrenalin auf das wesentliche Stoffwechselprodukt des Katecholaminstoffwechsels,die VMS,bei Patienten mit Dysproteinaemie und Versuchspersonen ohne Eiweißveränderungen zu untersuchen.

Methodik und Kausuistik:

Bei 22 Patienten mit einer α_2 Globulinvermehrung über 10,5 rel% und 20 Patienten mit γ Globulinvermehrung von mehr als 22,5 rel% und 40 Versuchspersonen ohne eine Dysproteinaemie wurden je eine Insulin-und Adrenalinbelastung vorgenommen (77). Die Blutzuckerkontrollen erfolgten jeweils nüchtern und 10' 20'30' 45' nach 1 γ Adrenalin/kg Körpergewicht,sowie 10' 20' 30' 45' 60' 90' nach 1 I.E. Altinsulin/6,5kg Körpergewicht i.v. Sämtliche Blutzuckerbestimmungen erfolgten nach der enzymatischen Methode (33a). Die Ergebnisse dieser Versuche wurden statistisch und korrelationsstatistisch nach den üblichen Methoden ausgewertet.
In einer weiteren Versuchsreihe wurde das quantitativ wichtigste Stoffwechselprodukt des Katecholaminstoffwechsels,die Vanillinmandelsäure im Harn von insgesamt 22 Patienten mit Dysproteinaemie und 21 Kontrollpersonen nach der Methode von SCHMID und HENNING (66) bestimmt und die Ergebnisse ebenfalls mit Hilfe statistischer Methoden miteinander verglichen.

E r g e b n i s s e:

Bei 40 nüchternen Versuchspersonen ohne Dysproteinaemie betrug das Blutzuckerminimum nach Applikation von 1 I.E. Altinsulin/6,5kg Körpergewicht nach 20 min im Mittel 46,97 mg%. Bei den Dysproteinaemikern fand sich unter den gleichen Versuchsbedingungen ein protrahierter Insulineffekt. So zeigten 22 Probanden mit einer α_2 Globulinvermehrung ein Blutzuckerminimum von 53,38 mg% im Mittel erst 30 min nach i.v. Insulinapplikation und bei 20 Patienten mit γ Globulinvermehrung fand sich ebenfalls nach 30 min das Glukoseminimum mit 45,56 mg%. Dagegen zeigte sich bei den gleichen Kollektiven nach Adrenalinbelastung kein Unterschied im zeitlichen Auftreten des Glukosemaximum zwischen den Kollektiven mit einer Dysproteinaemie und Patienten ohne diese. Das Ausmaß dieser Reaktion war allerdings nicht einheitlich. So konnte bei den Versuchspersonen ohne Dysproteinaemie 10 min nach Adrenalinapplikation ein Glukosemittelwert von 119,83 mg%, bei Patienten mit α_2 Globulinvermehrung von 115,95 mg% und schließlich bei der Gruppe mit γ Globulinvermehrung von 109,28 mg% festgestellt werden. Die quantitativen Unterschiede innerhalb der einzelnen Kollektive ließen sich zwar statistisch nicht sichern, jedoch wurde eine signifikante Differenz zwischen der Gruppe mit α_2 Globulinvermehrung und dem Kontrollkollektiv bezüglich des Ausmaßes der Blutglukose senkenden Reaktion nach Insulin nur knapp verfehlt (s.Abb.1 und Tab.II,III,IV).

Gegenüber den Werten der Probanden ohne Dysproteinaemie zeigten Patienten mit α_2 Globulinvermehrung eine um 7,6% und Patienten mit γ Globulinvermehrung eine um 2,8% geringere Ansprechbarkeit auf die Blut-

zuckersenkenden Effekte des Insulin. Der prozentuale Anstieg der Blutglukosemittelwerte nach Adrenalin war bei Patienten mit α_2 Globulinvermehrung um 19,9%, bei Patienten mit γ Globulinvermehrung um 12,5% geringer als bei der Vergleichsgruppe ohne Dysproteinaemie (vgl. Abb.2 und Tab.V).

Das Mittel der Blutzuckernüchternwerte der Patienten mit α_2 Globulinvermehrung lag um 4,0% höher, bei Patienten mit γ Globulinvermehrung dagegen um 8,3% tiefer als die entsprechenden Mittelwerte des Vergleichkollektivs. Die niedrigsten Blutzuckerwerte nach einer Insulinbelastung fanden sich bei Patienten mit γ Globulinvermehrung (-3,0%), die höchsten bei der Gruppe mit α_2 Globulinvermehrung (+13,6%). Nach Adrenalinbelastung war das Ausmaß des Blutzucker senkenden Effektes bei Patienten mit α_2 Globulinvermehrung um 3,2%, bei Patienten mit γ Globulinvermehrung um 8,8% geringer als beim Vergleichskollektiv (s.Abb.2).

Versucht man den maximalen Glukoseanstieg nach Adrenalin und den minimalen Glukosewert nach Insulin unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt auszuwerten, d.h. wird die Differenz zwischen dem Maximalwert nach Adrenalin und dem Glukoseminimalwert nach Insulin bei den einzelnen Gruppen errechnet, so zeigen sich folgende Beziehungen:

Die Glukosedifferenz Adrenalinmaximum--→Insulinminimum der Patienten mit α_2 Globulinvermehrung war um 11,8% und die von Versuchspersonen mit γ Globulinvermehrung um 10,4% tiefer als der entsprechende Differenzwert der Patienten ohne Dysproteinaemie (s.Abb.2 und Tab.V).

Eine etwaige Beziehung zwischen der Blutzuckerreaktion nach Adrenalin-und Insulinbelastungen ließ sich auf Grund

der vorliegenden Befunde nicht sichern. Der Einfluß einer Dysproteinaemie auf die geprüfte Blutzuckerregulation besteht im wesentlichen in einem protrahierten hypoglykaemischen Effekt nach der Insulinapplikation. Für einen kausalen Zusammenhang zwischen Insulin-und Adrenalineffekten auf den Blutzucker einerseits und dem jeweiligen Katecholaminspiegel im Harn andererseits konnte keine korrelationsstatistische Abhängigkeit errechnet werden. Dies geht im übrigen auch bereits aus den Abbildungen 3 und 4 hervor, wobei die Maximalglukosewerte nach Adrenalin bzw.die Minimalwerte nach Insulin gegen die VMS im Harn aufgetragen wurden.

D i s k u s s i o n:

Die vorliegenden Befunde haben gezeigt,daß das Ausmaß der Blutzuckerreaktion nach Insulin und Adrenalin bei Patienten mit einer α_2 und γ Globulinvermehrung etwas geringer ist als bei Patienten ohne eine Dysproteinaemie. Allerdings sind diese Unterschiede quantitativ nur gering und es ließen sich hierfür keine statistisch zu errechnenden Differenzen feststellen. Dagegen fiel ein protrahierter Effekt des Insulin sowohl bei Probanden mit einer α_2 als auch bei einer γ Globulinvermehrung auf. Eine derartige Verzögerung des jeweiligen Minimalwertes nach Insulinbelastungen von 20min auf 30min im Mittel findet eine gewisse Parallele zu den Belastungen mit Glukagon,wobei Patienten mit einer erheblichen Leberparenchymschädigung nicht nur einen geringeren sondern ebenfalls verzögerten Blutzuckeranstieg nach i.v. Glukagongaben gezeigt hatten (43,68,83). Im Gegensatz zu Insulin führte Adrenalin zu keinen wesentlichen quantitativ oder zeitlich unterschiedlichen Effekten auf die Blutzuckerreaktion. Damit wird auch verständlich,daß sich keine korrelationsstatistischen Beziehungen zwischen den Ergebnissen von Adrenalin-und Insulinbelastungen im Einzelfalle errechnen ließen. Eine wesentliche Störung der Oxydation des Glukose C_1 und C_6,bzw.eines an diesen Prozessen beteiligten DPNH-TPNH Oxydasesystems ist somit auch nicht wahrscheinlich (34). Der protrahierte Insulineffekt bei Patienten mit einer Dysproteinaemie dürfte auch mit der klinischen Beobachtungstatsache übereinstimmen,daß bei derartigen Probanden eine Insulinbelastung oft schlechter vertragen wird als bei Versuchspersonen ohne Dysproteinaemie. Insbesondere sind hiervon Patienten mit einem Leberparenchymschaden betroffen. Als Ursache hierfür wäre einerseits eine verzögerte

Eiweißbindung des Insulin auf Grund des geschädigten Leberstoffwechsels zu diskutieren (vgl.64),andererseits findet sich bei Patienten mit ausgeprägter Dysproteinaemie,d.h. auch bei Nephrose oder der primär chronischen Polyarthritis sehr häufig eine relative Nebenniereninsuffizienz,sodaß neben Veränderungen der Insulineiweißbindung auch eine verminderte oder verzögerte Gegenregulation für den protrahierten Insulineffekt verantwortlich gemacht werden könnte. Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang auch die Untersuchungsergebnisse von WILDBERGER und Mitarbeiter (79),die eine Abnahme des Insulinabbaues,bezw.der Insulininaktivierung in Leber und Nieren nephrotischer Ratten feststellen konnten. ALTSZULER und Mitarbeiter (1) konnten außerdem bei hypophysektomierten Hunden einen derartigen protrahierten Insulineffekt nachweisen und führten ihn auf den Ausfall des Wachstumhormones zurück. Die Mengen an freiem und gebundenem Insulin im Plasma hypophysektomierter Tiere sind außerdem stark reduziert,was auf den mangelnden Anreiz der Insulinproduktion durch Antagonisten des Hypophysen-Nebennierensystems zurückgeführt wird (7). Wie vor kurzem nachgewiesen werden konnte,lassen sich im übrigen korrelationsstatistisch direkte Beziehungen zwischen dem Hypophysen-Nebennierenrindensystem und dem sympatiko-adrenalen System nachweisen (10,63,67,82).

Eine Hemmung des Katecholaminstoffwechsels als Ursache für den verlängerten Insulineffekt,wie sie etwa beim kindlichen Hypoglykaemiesyndrom vorliegt (12),ist unwahrscheinlich,da die belasteten Kollektive mit α_2 oder γ Globulinvermehrung sogar eine deutlich höhere VMS Zunahme im Harn gezeigt hatten als das Vergleichskollektiv ohne Dysproteinaemie. Möglicherweise beruht sogar die stärkere Zunahme der VMS

im Harn von Dysproteinaemikern auf dem protrahierten Insulineffekt bei diesen Kollektiven. Daß eine insulininduzierte Hypoglykaemie nicht nur die Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark aktiviert (26) haben schließlich Belastungsversuche bei Adrenalektomierten gezeigt (19,76). Die Gegenregulation im Bereich des Leberglykogens durch Adrenalin soll hierbei früher erfolgen als die Glykogenolyse durch Glukagon (53).

Zusammenfassung

Das Verhalten des Blutzuckers nach Adrenalin-und Insulinbelastungen wurde vergleichend bei Versuchspersonen ohne Dysproteinaemie sowie bei Patienten mit einer α_2 oder γ Globulinvermehrung geprüft. Während sich im Rahmen der Adrenalinbelastungen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Reaktion der Blutglukose zwischen dem Vergleichskollektiv und Patienten mit einer α_2 oder γ Globulinvermehrung gezeigt haben,fand sich bei Insulinbelastungen eine protrahierte hypoglykaemische Reaktion bei den Kollektiven mit einer Dysproteinaemie. Beziehungen zwischen dem Blutzuckeranstieg nach Adrenalin und dem Blutzuckerabfall nach Insulin ließen sich hierbei ebenso wenig für den Einzelfall errechnen wie eine korrelationsstatistische Abhängigkeit zwischen dem Verhalten des Blutzuckers einerseits und der Ausscheidung des wesentlichen Stoffwechselproduktes des Katecholaminstoffwechsels,der Vanillinmandelsäure (VMS) im Harn.

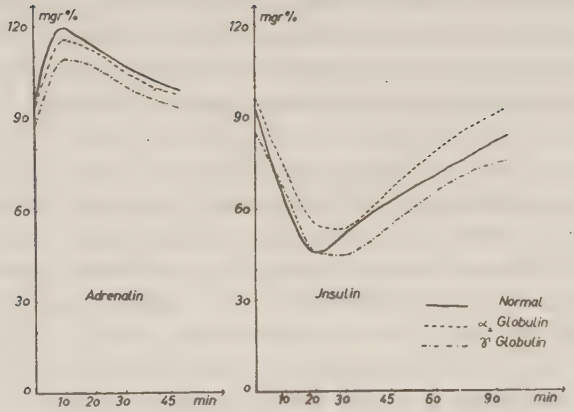

Abb.1: Mittelwertskurven des Blutzuckers nach Adrenalin- und Insulinbelastungen bei Kollektiven ohne Dysproteinaemie (40 Fälle) und Patienten mit Vermehrung der α_2 Globuline (22 Fälle) sowie der γ Globuline (20 Fälle).

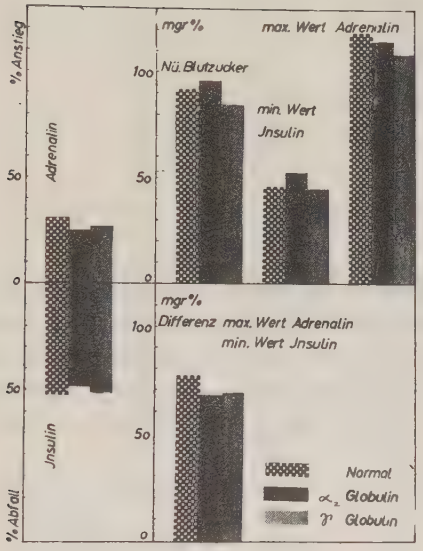

Abb.2: Graphische Darstellung der Beziehungen zwischen dem Maximalwert des Blutzuckers nach Adrenalin und dem Minimalwert nach Insulin bei Probanden ohne Dysproteinaemie und Kollektiven mit α_2 bzw. γ Globulinvermehrung im Serum.

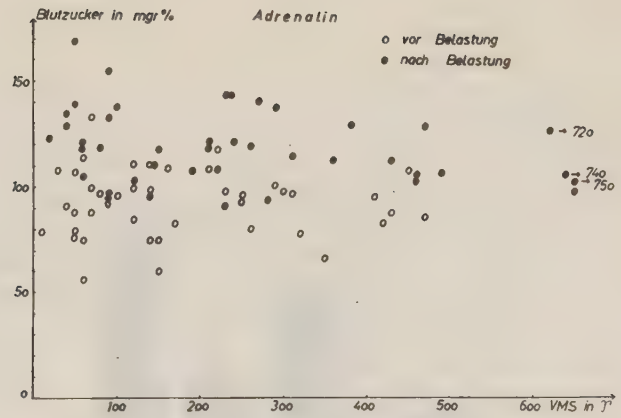

Abb.3: Korrelationen zwischen maximalen Blutzuckerwerten Nach Adrenalinbelastung und der Vanillinmandelsäureausscheidung im Harn bei insgesamt 82 Fällen. Eine Aufteilung in Normo-und Dysproteinaemikern zeigt keine wesentlichen Unterschiede im Einzelfall.

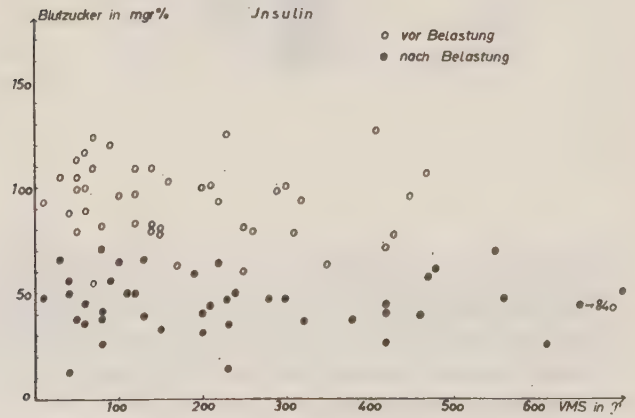

Abb.4: Beziehungen zwischen dem Blutzuckerabfall nach Insulin und der Ausscheidung der Vanillinmandelsäure im Harn bei 82 Fällen. Auch hier zeigt sich keine sichere Korrelation zwischen dem Verhalten des Blutzuckers und der Vanillinmandelsäure im Harn.

Tabelle I

Elektrophoresen bei Patienten mit α_2 Globulinvermehrung.

Nr.	Albumin in rel.%	Globulin in rel.%	α_1	α_2	β	γ	Ges.EW in g%
1	52,8		5,2	10,8	14,2	16,9	6,9
2	51,1		4,6	11,0	11,0	22,4	7,4
3	48,8		6,1	11,1	13,8	20,1	7,3
4	51,4		7,9	11,2	15,2	14,3	7,6
5	47,7		6,0	11,7	13,1	21,6	6,9
6	49,5		7,1	12,3	14,0	17,1	6,7
7	45,7		4,6	12,3	17,1	20,3	6,8
8	51,4		7,8	12,5	17,3	10,9	7,6
9	46,3		8,0	12,5	15,9	17,3	6,2
10	53,4		6,1	12,9	13,4	14,2	7,7
11	50,2		5,4	13,0	14,1	17,3	5,7
12	41,2		6,1	13,4	16,9	22,4	7,1
13	48,8		8,7	13,7	11,1	17,9	
14	55,6		4,7	13,8	10,6	15,3	8,0
15	44,8		6,3	14,3	14,3	20,3	7,5
16	52,4		5,7	14,5	12,4	15,0	7,1
17	41,4		6,6	15,2	18,0	18,9	7,4
18	52,5		7,3	15,4	14,6	10,3	6,3
19	38,0		7,1	15,5	18,5	21,0	6,0
20	50,7		9,7	16,6	13,5	15,4	7,0
21	40,7		9,9	17,0	15,4	17,0	6,8
22	31,8		7,7	25,1	18,1	17,4	4,0

Elektrophoresen bei Patienten mit γ Globulinvermehrung.

1	51,0		4,9	8,7	12,2	23,2	7,3
2	55,3		4,9	6,5	9,5	23,8	8,0
3	46,5		5,3	9,7	14,5	24,0	7,4
4	45,0		7,5	9,2	12,9	25,4	7,3
5	45,1		6,2	9,1	12,3	27,2	7,9
6	47,7		3,6	8,0	11,8	29,0	8,0
7	42,4		7,0	7,3	10,3	33,1	7,6
8	38,2		7,9	6,2	14,1	33,6	8,4
9	42,6		5,3	7,2	10,7	34,1	8,0
10	33,1		5,6	6,4	14,1	40,8	6,6
11	39,7		4,1	6,2	9,1	40,9	8,4
12	34,6		10,2	16,4	16,4	22,5	6,9
13	43,5		8,7	12,5	12,5	22,9	7,4
14	36,8		9,9	17,3	16,8	24,2	7,8
15	35,2		7,4	17,4	15,1	24,8	4,6
16	44,1		5,1	11,6	13,5	25,8	7,7
17	35,0		9,4	15,0	12,5	28,1	6,4
18	37,1		9,7	11,3	12,9	29,0	6,5
19	39,9		5,1	10,6	12,7	31,6	6,9
20	25,8		3,3	3,6	5,2	62,1	8,9

Tabelle II

Blutzuckerwerte vor und nach Insulin- und Adrenalinbelastungen bei pankreasgesunden Versuchspersonen ohne Dysproteinaemie.

Nr.	Diagnose	Min. nach Insulin							Min. nach Adrenalin				
		Nü.	10'	20'	30'	45'	60'	90'	Nü.	10'	20'	30'	45'
1	Adipositas	81,5	59,3	14,3	17,8	14,8	14,8	29,6	96,5	120,6	108,6	58,6	112,1
2	Gastropathie	82,7	62,1	41,4	48,3	55,1	60,6	56,6	86,2	102,5	55,0	100,0	83,7
3	Hypotonie	108,5	80,0	72,0	91,4	96,0	102,9	104,0	88,2	112,9	105,8	97,6	100,0
4	veg. Dystonie	108,5	51,4	50,3	64,0	68,6	64,0	80,0	100,0	120,0	118,8	94,1	110,5
5	spastisches Colon	100,0	86,2	64,3	77,0	85,1	89,7	92,0	105,9	123,5	103,5	111,8	117,8
6	Jackson Epilepsie	117,3	80,0	65,3	65,3	105,3	100,0	126,6	113,8	155,0	137,5	143,8	117,5
7	Toxikose	120,0	61,3	56,0	57,3	86,6	92,0	110,6	92,5	117,5	106,2	103,7	96,3
8	Colitis ulcerosa	96,8	63,2	38,7	47,7	52,9	56,8	81,3	111,2	133,8	137,5	125,0	118,8
9	gemuine Epilepsie	98,8	62,5	37,5	56,3	57,5	72,5	81,3	77,4	104,5	96,8	96,8	77,4
10	veg. Dystonie	92,5	60,0	43,8	56,3	60,0	72,5	92,5	105,0	142,5	118,8	105,0	87,5
11	Gallenwegimsuff.	100,0	56,0	22,7	26,7	34,7	45,3	57,3	113,3	133,3	133,3	120,0	113,3
12	Adipositas	61,3	33,3	26,7	30,7	40,0	44,0	30,7	85,3	118,6	106,6	112,0	113,3
13	Ulcus duodeni	54,7	28,0	13,3	38,7	28,0	40,0	30,7	88,0	144,0	133,3	126,6	104,0
14	Lungenabszeß	77,3	38,6	37,3	55,2	53,8	62,0	60,7	88,0	114,6	93,3	84,0	80,0
15	Hypogenitalismus	89,3	60,0	36,0	52,0	60,0	62,7	93,3	56,0	92,0	97,3	92,0	72,0
16	Coxarthrosis	105,0	87,5	68,8	66,3	70,0	86,3	95,0	87,5	118,8	128,8	118,8	112,5
17	Hypophysentumor	87,5	62,5	45,0	55,0	77,5	87,5	83,8	90,7	117,3	120,0	114,7	112,0
18	Ischiassyndrom	93,8	81,3	62,5	56,3	72,5	82,5	105,0	104,0	149,3	169,3	136,0	129,2
19	Anacidität	107,5	66,3	43,8	50,0	67,5	73,8	82,5	106,7	136,0	133,3	126,7	122,7
20	Durchblutungsst.	109,2	74,7	59,2	75,9	75,9	94,3	90,8	100,0	111,8	109,4	118,8	102,3
21	Zust. n.Strumektomie	124,0	64,0	50,7	62,7	93,4	90,7	106,7	93,4	126,8	114,7	106,7	98,8

Tabelle II

Blutzuckerwerte vor und nach Insulin- und Adrenalinbelastungen bei pankreasgesunden Versuchspersonen ohne Dysproteinaemie.

Nr.	Diagnose	Min. nach Insulin							Min. nach Adrenalin				
		Nü.	10'	20'	30'	45'	60'	90'	Nü.	10'	20'	30'	45'
22	Pankreatitis	97,4	53,3	49,3	53,3	60,0	53,3	62,6	78,6	92,9	82,9	68,6	62,8
23	Rectumpolyp	93,8	55,0	43,8	61,3	60,0	68,8	76,3	87,5	128,8	116,3	113,8	91,3
24	Fettleber	105,0	70,0	61,3	56,3	67,5	85,0	102,5	107,5	135,0	130,0	118,8	117,5
25	Osteochondrose.	78,8	52,5	37,5	48,8	56,3	62,5	80,0	78,8	106,3	100,0	92,5	80,0
26	Hypertonie	80,0	58,8	37,5	32,5	51,3	62,5	72,5	75,0	111,3	91,3	87,5	76,3
27	Magenresektion	92,5	78,8	70,0	55,0	47,5	72,5	76,3	78,8	103,8	122,5	111,3	106,3
28	veg. Dystonie	97,6	60,0	47,1	52,9	70,6	71,8	85,9	101,3	141,3	106,3	95,0	91,3
29	Anfallsleiden	81,3	55,0	43,8	55,0	57,5	65,0	80,0	80,0	96,5	97,6	88,3	71,8
30	Verstimmungszustand	81,3	53,8	42,5	48,8	48,8	62,5	76,3	97,5	103,8	98,8	96,3	98,8
31	Colitis ulcerosa	82,4	59,4	42,4	40,0	55,8	52,1	60,6	76,3	93,8	98,8	92,5	77,5
32	Akromegalie	97,7	85,9	68,3	74,1	76,5	91,8	103,5	91,3	112,5	106,3	105,0	97,5
33	Glioblastom	81,2	55,3	41,2	43,5	82,4	83,5	85,9	93,8	125,0	117,5	111,3	95,0
34	Balkentumor	98,2	72,7	46,1	43,6	66,7	89,7	103,0	116,5	125,9	124,7	120,0	111,8
35	Tumor ?	80,0	47,5	29,1	32,4	48,5	60,6	89,8	82,4	117,6	103,5	98,9	80,0
36	NNR Insuffizienz	100,0	51,4	50,0	62,8	71,4	80,0	85,7	112,9	122,9	122,9	127,9	121,4
37	Adipositas	95,8	72,8	50,0	40,0	61,4	71,4	85,7	108,6	155,9	157,1	132,8	135,7
38	essent. Hochdruck	72,5	51,3	35,0	26,3	41,3	45,0	68,8	89,8	98,3	101,8	98,3	82,5
39	Hypertonie	75,0	47,5	35,0	38,8	53,8	70,0	76,3	103,0	109,1	110,3	106,7	100,6
40	Lebercirrhose	109,0	114,5	99,3	77,3	73,1	66,2	96,5	110,6	117,3	118,6	133,3	128,0
	Su.	3715,7	2513,7	1878,8	2103,6	2505,6	2809,1	3259,2	3759,8	4793,3	4535,0	4291,5	4007,8
	MW.	92,89	62,84	46,97	52,59	62,64	70,23	81,48	94,0	119,83	113,38	107,29	100,2

Tabelle III

Blutzuckerwerte vor und nach Insulin- und Adrenalinbelastungen bei Patienten mit α_2 Globulinvermehrung.

Nr.	Diagnose	Min. nach Insulin							Min. nach Adrenalin				
		Nü.	10'	20'	30'	45'	60'	90'	Nü.	10'	20'	30'	45'
1	AV Block 1.Grades	78,8	60,0	37,6	41,2	70,6	80,0	88,3	87,1	118,9	117,6	93,0	94,1
2	Pankreasschwäche	81,3	55,0	42,5	42,5	56,3	62,5	76,3	84,0	97,3	90,7	80,0	81,3
3	unklarer Oberbauch	98,8	76,0	50,7	60,0	74,7	86,7	110,7	98,6	121,4	111,4	120,0	101,4
4	Asthma bronchiale	125,3	76,0	46,7	26,6	50,7	46,7	90,6	98,4	114,2	120,0	108,5	91,4
5	Pneumonie	113,8	90,0	65,0	60,0	80,0	90,0	105,0	86,3	118,8	117,5	118,8	93,8
6	Teratom	104,7	63,5	49,4	64,7	67,0	74,1	94,1	93,0	115,2	117,6	97,6	91,8
7	Blasencarzinom	100,6	64,5	47,8	36,1	51,6	68,4	83,9	109,1	129,7	114,0	115,1	111,5
8	Cardiastenose	126,6	102,6	80,0	70,9	61,3	112,0	113,3	96,0	113,1	108,5	80,0	81,1
9	Pyelonephritis	113,1	100,6	60,7	69,0	80,0	102,1	107,6	81,4	110,3	118,6	115,9	114,5
10	Pyelonephritis	100,6	67,6	49,7	55,2	55,2	69,0	66,2	103,4	103,4	102,1	96,6	88,3
11	Sprue Syndrom	62,5	50,0	26,3	40,0	47,5	55,0	68,8	82,6	103,2	102,0	89,0	83,9
12	pri.chron.Polyarthr.	70,6	70,6	60,0	56,5	68,3	69,4	82,4	82,5	105,0	97,5	90,0	82,5
13	chron. Hepatitis	113,1	66,2	48,3	62,1	75,9	125,3	117,2	75,7	107,1	100,0	100,0	91,4
14	Adipositas	112,5	93,8	78,8	43,8	93,8	107,5	118,8	107,1	139,4	129,0	116,1	113,5
15	Bronchialcarzinom	100,0	83,5	70,6	70,6	70,6	87,1	94,1	110,0	128,8	128,8	112,5	111,3
16	Meningismus	75,0	66,3	45,0	42,5	76,3	80,0	92,5	94,1	110,6	105,9	98,9	100,0
17	Zust.n.Pleuraerguß	93,0	81,2	74,1	69,4	88,3	100,0	103,5	117,5	143,8	133,8	128,8	118,8
18	Sinusitis maxillaris	103,2	51,6	50,3	64,5	83,9	90,3	100,6	109,1	122,4	115,1	111,5	103,0
19	Gefäßsklerose	100,0	73,3	57,3	41,3	46,7	45,3	54,7	74,7	106,6	108,0	112,0	100,0
20	Ileitis terminalis	60,4	59,2	47,3	52,1	65,1	65,1	80,5	92,5	112,5	108,8	112,5	106,2
21	Pyelonephritis	81,2	51,8	41,2	30,6	38,8	40,0	51,8	95,8	109,1	109,1	109,1	103,0
22	pri.chron.Polyarthr.	110,6	105,3	78,7	74,7	62,6	66,6	96,0	94,7	120,0	118,7	118,7	98,7
	Su.	2125,7	1608,6	1208,0	1174,3	1465,2	1723,1	1996,9	2073,6	2550,8	2474,7	2324,6	2161,5
	MW.	96,6	73,1	54,9	53,4	66,6	78,3	90,8	94,3	116,0	112,5	105,7	98,3

Tabelle IV

Blutzuckerwerte vor und nach Insulin- und Adrenalinbelastungen bei Patienten mit γ Globulinvermehrung.

Nr.	Diagnose	Min. nach Insulin							Min. nach Adrenalin				
		Nü.	10'	20'	30'	45'	60'	90'	Nü.	10'	20'	30'	45'
1	Gallenblasenektomie	81,5	55,0	35,0	37,5	47,5	41,5	57,5	97,5	107,5	106,3	101,3	92,5
2	Pankreatitis	92,5	70,0	45,0	56,3	55,0	61,3	68,8	80,0	100,6	101,8	95,8	84,8
3	Magencarzinom	100,0	91,8	60,0	47,1	63,5	85,9	76,5	98,2	129,7	138,2	121,2	123,6
4	Fettleber	77,6	67,9	48,5	40,0	55,8	70,3	100,6	97,0	106,7	103,0	99,4	88,5
5	Praecirrhose	108,0	93,4	73,4	56,0	73,4	80,0	88,0	103,7	121,3	122,5	121,3	112,5
6	Gallenblasenektomie	106,3	66,3	50,0	52,5	72,5	93,8	103,8	86,3	106,3	106,3	100,0	105,0
7	Lebercirrhose	45,3	44,0	26,7	17,3	16,0	37,3	38,7	76,0	93,3	92,0	85,3	77,3
8	Lebercirrhose	80,0	45,3	25,3	14,7	18,7	14,7	41,3	80,0	104,0	100,0	94,6	78,6
9	Lebercirrhose	80,0	65,3	40,0	41,3	49,3	54,7	73,3	60,0	78,7	90,7	86,7	78,7
10	Lebercirrhose	55,0	42,5	27,5	35,0	27,5	31,3	42,5	78,6	100,0	92,9	78,6	87,2
11	Sjörgren Syndrom	100,0	61,3	45,3	37,3	52,0	86,7	86,7	107,5	128,8	120,0	125,0	118,8
12	Bronchialcarzinom	124,2	98,3	72,2	65,1	65,1	66,3	49,7	132,5	168,8	162,5	150,0	125,0
13	Thrombophlebitis	95,0	55,0	43,8	67,5	67,5	76,3	81,3	107,9	127,3	107,9	115,2	106,7
14	Hypernephrom	95,5	88,0	78,7	71,0	73,5	83,9	96,8	96,4	110,8	115,6	120,5	103,6
15	Glomerulonephritis	78,8	42,4	25,5	31,5	46,1	59,4	78,8	80,0	94,6	97,0	90,9	82,4
16	Anaemie	100,0	76,3	51,3	56,3	82,5	93,8	100,0	75,0	95,0	91,3	75,0	82,5
17	pri.chron.Polyarthr.	62,5	50,0	42,5	38,8	53,8	52,5	56,3	66,3	97,5	87,5	77,5	81,3
18	Lupus erythematodes	67,5	57,5	43,8	43,8	62,5	70,0	73,8	72,5	116,3	117,5	100,0	93,8
19	lupoide Hepatitis	78,8	59,4	47,3	52,1	59,4	80,0	84,9	75,0	92,5	93,8	85,0	68,8
20	Plasmocytom	76,3	82,5	57,5	50,0	50,0	75,0	93,8	87,0	105,9	105,9	94,1	89,4
Su.		1704,8	1312,2	939,3	911,1	1091,6	1314,7	1492,6	1757,4	2185,6	2152,7	2017,4	1881,0
MW.		85,24	65,61	46,97	45,56	54,58	65,74	74,63	87,87	109,28	107,64	100,87	94,05

Tabelle V

Abnahme der Blutzuckerwerte nach Insulin und Anstieg nach Adrenalin in % des Ausgangswertes bei Patienten ohne Verschiebung des Eiweißspektrums sowie bei Fällen mit α_2 und γ Globulinvermehrung .

	% Abfall nach I. Insulin	% Anstieg nach II. Adr enalin	Summe von I.u.II.	Differenz max. Adrenalin min. Insulin in mg%
	gesundes Vergleichskollektiv (40 Fälle)			
Su.	2108,1	1247,9	3316,5	3112,8
MW.	52,7	31,2	82,9	77,8
	Patienten mit Vermehrung der α_2 Globuline im Serum.(22 Fälle)			
Su.	1072,0	550,4	1701,6	1508,6
MW.	48,7	25,0	77,4	68,6
	Patienten mit Vermehrung der γ Globuline im Serum.(20 Fälle)			
Su.	1023,3	545,1	1568,4	1393,3
MW.	51,2	27,3	78,4	69,7

Literaturverzeichnis

1. ALTSZULER,N.,R.STEELE,A.DUNN,J.S.WALL und R.C.DE BODO:
   Diabetes,J.Amer.Diab.Assoc.8,105 (1959)

2. ANTONIADES,H.N.,P.M.BEIGELMANN,R.B.TREMQUAADA
   und K.GUNDERSEN:
   Endocrinology 69,46 (1961)

3. ANTONIADES,H.N.,J.A.BOUGAS,H.M.PYLE,R.CAMERINI-DAVALOS
   und K.GUNDERSEN:
   New Engl.J.Med.267,953 (1962)

4. ANTONIADES,H.N.,J.H.BOUGAS und H.M.PYLE:
   New Engl.J.Med.267,218 (1962)

5. ANTONIADES,H.N. und K.GUNDERSEN:
   Endocrinology 70,95 (1962)

6. ANTONIADES,H.N.,K.GUNDERSEN und H.M.PYLE:
   Endocrinology 69,163 (1961)

7. BALL,E.G.und E.KNOBIL:
   Endocrinology 72,658 (1963)

8. BARTON,S.M.,E.FLANDERS und E.R.ARQUILA:
   Proc.Soc.exper.Biol.Med.107,647 (1961)

9. BEIGELMANN,P.M.und P.B.HOLLANDER:
   Proc.Soc.exper.Biol.Med.110,590 (1962)

10. BLISS,E.L.,C.J.MIGEON,C.H.H.BRANCH und L.T.SAMUELS:
    Psychosom.Med.18,56 (1956)

11. BODO DE,R.C.,R.STEELE,N.ALTSZULER,A.DUNN?D.T.ARMSTRONG
    und J.S.BISHOP:
    Metabolism II,8,520 (1959)

12.BRUNJES,S.,J.HODGMAN,J.NOWACK und V.J.JOHNSß
Amer.J.Med.34,168 (1963)

13.CAMERINI-DAVALOS,R.,A.MARBLE und H.MUENCH:
New.Engl.J.Med!266,1349 (1962)

14.COMBES,B.,R.H.ADAMS,W.STRICKLAND und L.L.MADISON:
J.Clin.Invest.40,1706 (1961)

15.CRAIG,J.W.,W.R.DRUCKER,M.MILLER und H.WOODWARD:
J.Lab.Clin.Med.56,801 (1960)

16.CREUTZFELDT,W.:
Ärztetagung Nürnberg,Nov.1960,ders.
Ärztl.Forsch.15,252 (1961)

17.CUNNINGHAM,N.F.:
J.Endocrin.25,35 (1962)

18.DITSCHUNEIT,H.,E.F.PFEIFFER und H.G.ROSSENBECK:
Klin.Wschr.39,71 (1961)

19.EULER VON,U.S.,D.IKKOS und R.LUFT:
Acta endocrinologica 38,441 (1961)

20.FRASER,R.:
Brit.Med.Bull.16,242 (1960)

21.FRASER,R.,F.G.JOPLIN,L.H.OPIE und D.RABINOWITZ:
J.Endocrin.25,299 (1962)

22.FREINKEL,N.und CH.J.GOODNER:
J.Clin.Invest.39,116 (1960)

23.GEERING,H.und O.V.SIREK:
Fifth Congr.Internat.Diab.Fed.,Toronto 1964,Excerpta
Med.,Internat.Congr.Ser.Nr.74,Excerpta Med.Found.
Amsterdam 1964

24.GNUDI,A.A.BARONCHIELLI,G.LUCARELLI,C.COSCELLI
und G.BAZZICALUPO:
L.Ateneo Parmense 33,193 (1962)

25.GREENBERG,W.V.,T.E.TEMPLE,F.D.THOMAS und J.M.PARSONS:
Fifth Congr.Internat.Diab.Fed.,Toronto 1964,Excerpta
Med.,Internat.Congr.Ser.Nr.74,Excerpta Med.Found.
Amsterdam 1964

26.GOLDFIEN,A.,R.MOORE,SH.ZILELI,L.L.HAVENS,L.BOLING
und G.W.THORN:
J.Clin.Endocrinology and Metabolism 21,296 (1961)

27.GOODNER,CH.J.und N.FREINKEL:
Endocrinology 65,957 (1959)

28.GUNDERSEN,K.und R.H.WILLIAMS:
Proc.Soc.exper.Biol.Med.105,390 (1960)

29.HAGEN,J.H.und E.G.BALL:
Endocrinology 69,752 (1961)

30.HALES,C.N.und P.J.RANDLE:
Lancet I,1963,790

31.HART,W.,F.HOLLE und H.HEYMANN:
Langenb.Arch.Klin.Chir.302,106 (1963)

32.HANF-DRESSLER,K.:
Münchn.Med.Wschr.105,1376 (1963)

33.HENNING,N.:
a) Klin.Laboratoriumsdiagnostik
Urban Schwarzenberg Verlag,München 3.Auflage 1965)

b) HETENYI,G.JR.
Fifth Congr.Internat.Diab.Fed.,Toronto 1964,Excerpta
Med.,Internat.Congr.Ser.Nr.74,Excerpta Med.Found.
Amsterdam 1964

34.HUPKA,S.und J.E.DUMONT:
Biochem.Pharmacol.12,1023 (1963)

35.KALLEE,E.,S.DEBIASI,H.GRIMMINGER,S.MARTINIS und G.WEISS:
Fifth Congr.Internat.Diab.Fed.,Toronto 1964,Excerpta Med.,Internat.Congr.Ser.Nr.74,Excerpta Med.Found. Amsterdam 1964

36.KARAM,J.H.,G.H.GRODSKY Und P.H.FORSHAM:
a) Diabetes J.Amer.Diab.Assoc.12,197 (1963)

b) KERP,L.,W.CREUTZFELDT und S.STEINHILBER
in K.JAHNKE und OBERDISSE
Fortschr.Diabetesforsch.Thieme,Stuttgart 1963

37.KOSAKA,K.,T.IDE,N.KUZUYA und T.KUZUYA:
Endocrinology 72,552 (1963)

38.LACHNIT,V und G.WIEDERMANN:
Z.Immunitätsforsch.122,216 (1961)

39.LEVINE,R.:
Diabetes 10,421 (1961)

40.LEVINE,R.und M.S.GOLDSTEIN:
Vortrag Nijmwegen (Holland) 1957

41.LEVINE,R.und M.S.GOLDSTEIN:
Rec.Progr.Horm.Res.11,343 (1955)

42.LINKE,A.:
Proc.7.Coll.Diab.Brugas 1959, 323

43.LINKE,A.:
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.65,699 (1959)

44.LINKE,A.:
Dtsch.Med.Wschr.85,2069 (1960)

45.LINKE,A.und B.HESS:
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.66,203 (1960)

46.LINKE,A.,K.RIEDERLE und E.SCHULZ:
6.Symp.Dtsch.Ges.Endocrinol.Kiel (1959)

47.LYNGSØE,J.:
Acta Med.Scand.172,41 (1962)

48.LYNGSØE,J.:
Acta Med.Scand.172,601 (1962)

49.LYNGSØE,J.:
Scand.J.Clin.Lab.Invest.13,628 (1961)

50.LYNGSØE,J.:
Acta Med.Scand.171,365 (1962)

51.MADISON,L.L.,B.COMBES,R.ADAMS und W.STRICKLAND:
J.Clin.Invest.39,507 (1960)

52.MADISON,L.L.,H.ROGER,U.und K.RENCZ:
Metabolism 9,97 (1960)

53.MAXIMCHUK,A.J.und D.RUBINSTEIN:
Ann.Occupational Hyg.4,49 (1961)

54.MEUTER DE,R.C.und W.W.SHREEVE:
J.Clin.Invest.42,525 (1963)

55.PARK,C.R.,D.REINWEIN,M.J.HENDERSON,E.CADENAS
und H.E.MORGAN:
Amer.J.Med.26,674 (1959)

56.PFEIFFER,E.F.:
Ärztl.Fortbildung Nürnberg 1964

57.PFEIFFER,E.F.,H.DITSCHUNEIT und R.ZIEGLER:
Klin.Wschr.39,415 (1961)

58.PIETSCHMANN,H.und F.REINHARDT:
Wien.Klin.Wschr.75,257 (1963)

59.RABINOWITZ,D.und K.L.ZIERLER:
Lancet II,1961,690

60.RALL,T.W.,E.W.SUTHERLAND und W.D.WOSILAIT:
J.Biol.Chem.218,483 (1956)

61.RUBINSTEIN,D.:
Amer.J.Physiol.203,1033 (1962)

62.RUBINSTEIN,D.,M.A.HAMID,F.FESSLER und J.C.BECK:
Fifth Congr.Internat.Diab.Fed.,Toronto 1964,Excerpta Med.,Internat.Congr.Ser.74,Excerpta Med.Found. Amsterdam 1964

63.SABA,G.C.und J.J.HOET:
Acta Endocrinologica 40,349 (1962)

64.SAMAAN,N.,D.STILLMAN und R.FRASER:
Lancet II,1962,1287

65.SCHAEFER,V.:
Relationspathologie und Diabetes mellitus
K.F.Haug Verlag,Ulm/Donau,1956,30,38,54,59

66.SCHMID,E.und N.HENNING:
Klin.Wschr.41,566 (1963)

67.SCHMID,E.,G.SÜSS,L.ZICHA,E.SÜSS und P.WEISS:
Arzneim.Forsch.14,852 (1964)

68.SCHMID,E.,L.ZICHA und W.JOHN:
Z.f.Gastroenterologie 2,214 (1964)

69.SMITH,A.,M.FABRYKANT,S.GITLOW und S.B.WORTIS:
Nature 193,577 (1962)

70.SCHRIEFERS,H.,M.PITTEL und F.POHL:
Acta Endocrinol. (Kbh) 40,140 (1962)

71.SEARLE,G.L.,R.D.PALMER und WM.A.REILLY:
Metabolism 9,88 (1960)

72.SEARLE,G.L.,G.E.MORTIMORE,R.E.BUCKLEY und W.A.REILLY:
Diabetes,J.Amer.Diab.Assoc.8,167 (1959)

73.SHOEMAKER,W.C.,R.MAHLER und J.ASHMORE:
Metabolism II,8,494 (1959)

74.SKAUG,O.E.und P.LINGJAERDE:
Scand.J.Clin.Lab.Invest.12,71 (1960)

75.STEELE,R.:
Metabolism II,8,512 (1959)

76.STRÖMBLAD,B.C.R.:
Proc.Soc.exper.Biol.Med.108,345 (1961)

77.UNGER,H.:
Z.ges.Inn.Med.9,272 (1954)

78.WEINHOUSE,S.,B.FRIEDMANN und G.A.REICHARD:
Diabetes,J.Amer.Diab.Assoc.12,1 (1963)

79.WILDBERGER.H.L.,T.H.RICKETTS und L.REGUT:
PROC.Soc.exper.Biol.Med.112,168 (1963)

80.YOUNG,F.G.:
Brit.Med.J.1961,5265

81.ZAHND,G.R.und J.J.SCHEIDEGGER:
Fifth Congr.Internat.Diab.Fed.,Toronto 1964,Excerpta Med.,Internat.Congr.Ser.74,Excerpta Med.Found. Amsterdam 1964

82.ZICHA.L.,E.SCHMID,E.SÜSS,P.WEISS und G.SÜSS:
Endokrinologie (im Druck)

83.ZICHA,L.,E.SCHMID und E.WINKLER:
Endokrinologie (im Druck)

84.ZIERLER,K.L.:
Amer.J.Physiol.197,515 (1959)

Es ist mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Professor Dr. med. N.Henning
für die Übernahme des Referates
zu danken.

Fernerhin möchte ich mich bei
Herrn Dr. med. L.Zicha für die
freundliche Überlassung des
Themas und die vorzügliche
Unterstützung in Rat und Tat
herzlich bedanken.

L e b e n s l a u f

Als Tochter des Arztes Dr. med. Friedrich Fleischmann und seiner Ehefrau Irmtraud,geb.Böhm wurde ich am 17.7.1940 in Roth/Nbg geboren. Nach dem Besuch der Volksschule,war ich 6 Jahre in der Oberrealschule St. Maria Stern,Immenstadt/Allgäu und 3 Jahre im Realgymnasium der Wilhelm-Löhe-Schule,Nürnberg,wo ich 1960 die Reifeprüfung ablegte.
Seit dem Wintersemester 1960/61 studierte ich an der Universität Erlangen Medizin. Das klinische Studium begann ich im Wintersemester 1963/64 und habe im März 1967 das medizinische Staatsexamen abgelegt.

Erlangen, den 17.März 1967

Offsetdruck - Fotodruck
Josef Hogl
8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck - Fotodruck
- J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Telefon 22990 -